

© Curr Gynecol Oncol 2016, 14 (3), p. 162–167
DOI: 10.15557/CGO.2016.0019

Received: 04.10.2016

Accepted: 09.10.2016

Published: 30.11.2016

Karolina Król¹, Jacek Jan Sznurkowski²

Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka z domeną 7 (Egfl7) nowym potencjalnym celem terapeutycznym w ginekologii onkologicznej

Epidermal growth factor-like domain-containing protein 7 (Egfl7) as a new potential target
for therapy in gynecologic oncology

¹ Klinika Chirurgii Onkologicznej, Uniwersyteckie Centrum Kliniczne, Gdańsk, Polska. Ordynator: dr n. med. Maciej Świerblewski² Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, Gdańsk, Polska. Kierownik: prof. dr hab. n. med. Janusz JaśkiewiczAdres do korespondencji: Dr hab. n. med. Jacek Jan Sznurkowski, Katedra i Klinika Chirurgii Onkologicznej, Gdański Uniwersytet Medyczny, ul. Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, Polska,
tel.: +48 583 493 190, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl¹ Department of Oncologic Surgery, University Clinical Centre, Gdańsk, Poland. Head of the Department: Maciej Świerblewski, MD, PhD² Department of Oncologic Surgery, Medical University of Gdańsk, Poland. Head of the Department: Professor Janusz Jaśkiewicz, MD, PhDCorrespondence: Associate Professor Jacek Jan Sznurkowski, MD, PhD, Department of Oncologic Surgery, Medical University of Gdańsk, Smoluchowskiego 17, 80-214 Gdańsk, Poland,
tel.: +48 583 493 190, e-mail: jacek.sznurkowski@gumed.edu.pl

Streszczenie

Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka z domeną 7 (Egfl7) to białko sekrecyjne kodowane przez gen, którego ekspresja występuje w komórkach śródbłónki naczyń; Egfl7 pełni tam funkcję kluczowego regulatora angiogenezy – zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w procesach patologicznych. Obecność Egfl7 potwierdzono także w komórkach centralnego układu nerwowego oraz w kilku nowotworach złośliwych. Badania *in vitro* wykazały, że ekspresja Egfl7 w raku piersi i płuca u myszy obniża endotelialną ekspresję cząsteczek adhezji międzykomórkowej ICAM-1 i cząsteczek adhezji komórkowej naczyń VCAM-1, zapobiegając przenikaniu limfocytów przez naczynia krwionośne i ich migracji do gniazd nowotworowych. Zaproponowano, że rakowe Egfl7 może promować ucieczkę nowotworu spod nadzoru immunologicznego przez tłumienie aktywacji komórek śródbłónki i hamowanie diapedezy. Ekspresja Egfl7 w nowotworach ginekologicznych nie była dotychczas analizowana. Cel pracy stanowiło przedstawienie aktualnego stanu wiedzy na temat roli tego biomarkera w onkologii ze szczególnym uwzględnieniem jego potencjału terapeutycznego. Podjęcie badań nad ekspresją Egfl7 w nowotworach ginekologicznych może w przyszłości skutkować powstaniem nowych terapii antyangiogennych i/lub opartych na czynnikach biologicznych.

Słowa kluczowe: Egfl7, rak, angiogeneza, immunoterapia, diapedeza

Abstract

Epidermal growth factor-like domain-containing protein 7 (Egfl7) is a secretive gene-encoded protein expressed in endothelial cells of blood vessels, where it plays an essential role in regulating angiogenesis both in physiologic conditions as well as pathologic processes. Egfl7 has also been confirmed to be present in the cells of the central nervous system and several malignant tumors. *In vitro* studies have shown Egfl7 expression in breast and lung cancer in mice to downregulate endothelial expression of intercellular adhesion molecules (ICAM-1) and vascular cell adhesion molecules (VCAM-1), thus preventing lymphocytes from penetrating blood vessels and migrating to tumor nests. It has been suggested that cancer-associated Egfl7 may promote the escape of cancer from the immune system's control by suppressing activation of endothelial cells and inhibiting diapedesis (leukocyte extravasation). Egfl7 expression in gynecologic cancers has not yet been investigated. The aim of this study is to present and discuss the current state of knowledge as regards this biomarker's role in oncology, with particular emphasis on its therapeutic potential. Future research into Egfl7 expression in gynecologic cancers may facilitate development of new anti-angiogenic and/or biological therapies.

Key words: Egfl7, cancer, angiogenesis, immunotherapy, diapedesis

ROLA Egfl7 W ORGANIZMIE CZŁOWIEKA

Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka z domeną 7 (Egfl7) był początkowo opisywany jako białko o masie 30 kDa, podlegające ekspresji wyłącznie w komórkach śródbłónka naczyniowego⁽¹⁾. Obecnie wiadomo, że jest ono produkowane także m.in. przez neurony dorosłych myszy, co sugeruje szerszy zakres funkcji, wychodzący poza układ naczyniowy⁽²⁾. Analiza ludzkiego Egfl7 wykazała istnienie trzech izoform, podlegających transkrypcji z różnych promotorów⁽³⁾.

U kręgowców gen *Egfl7* koduje dwie aktywne biologicznie formy miRNA: miR-126 i miR-126*, które odgrywają istotną rolę zarówno w rozwoju układu sercowo-naczyniowego, jak i w stanach patologicznych: chorobach sercowo-naczyniowych oraz nowotworach złośliwych⁽⁴⁾.

W trakcie życia osobniczego stężenie Egfl7 zachowuje względnie stały poziom. Oznaczalne stężenia tego białka utrzymują się w części naczyń płucnych oraz naczyń serca, nerek, wątroby, macicy. Zwiększenie ekspresji Egfl7 może wiązać się ze stanami fizjologicznymi (np. w naczyniach macicy podczas ciąży) i patologicznymi, takimi jak uszkodzenie naczyń tętniczych, uraz niedokrwienny⁽⁵⁾, lite guzy nowotworowe⁽⁶⁾.

Egfl7 jest zaangażowane w proces angiogenezy. Do rozwoju naczyń krwionośnych przyczyniają się dwa różne mechanizmy: waskulogeneza, czyli powstawanie naczyń krwionośnych *de novo* z komórek progenitorowych, i angiogeneza – tworzenie nowych naczyń krwionośnych z istniejących wcześniej⁽⁷⁾.

Angiogeneza to bardzo uporządkowany, starannie regulowany, wieloetapowy proces. Warunkiem prawidłowego tworzenia funkcjonalnych naczyń krwionośnych jest współdziałanie komórek śródbłónka ścian naczynia i mięśni gładkich⁽⁸⁾. Relacje między tymi dwoma typami komórek są regulowane pośrednio przez czynniki wzrostu oraz bezpośrednio przez interakcje na poziomie komórka–komórka i komórka–macierz pozakomórkowa. Wydzielany przez komórki śródbłónka czynnik Egfl7 pełni ważną funkcję regulacyjną w rekrutacji komórek mięśni gładkich i komórek endotelium do tubulogenezy, czyli formowania naczynia i tworzenia jego światła^(1,6,9). Stymuluje migrację komórek śródbłónka jako pojedynczy czynnik lub poprzez kompleksy z cząstkami macierzy pozakomórkowej, z którą wykazuje ścisły związek i której skład cząsteczkowy wpływa na morfogenezę naczyń⁽¹⁰⁾.

Egfl7 odgrywa istotną rolę w angiogenezie zarówno w warunkach prawidłowych, jak i patologicznych⁽¹¹⁾. Podwyższona ekspresja Egfl7 występuje w naczyniach tkanek proliferujących, obniżona – w większości rozwiniętych naczyń zaopatrujących prawidłowe, dojrzałe tkanki⁽⁶⁾.

Egfl7 zapewnia optymalne środowisko do prawidłowej migracji komórek endotelialnych. O istotności udziału Egfl7 w procesie angiogenezy świadczy badanie, w którym oceniono rozwój naczyń krwionośnych

THE ROLE OF Egfl7 IN THE HUMAN BODY

Epidermal growth factor-like domain-containing protein 7 (Egfl7) was originally described as a protein with molecular weight of 30 kDa, expressed exclusively in endothelial cells⁽¹⁾. Currently, it is known to be produced also e.g. by neurons of adult mice, suggesting its functions to span beyond the vascular system⁽²⁾. Analysis of human Egfl7 has shown three isoforms of the protein to exist, transcribed from different promoters⁽³⁾. In vertebrates, *Egfl7* gene encodes two biologically active forms of miRNA, namely miR-126 and miR-126*, that play an important role both in development of the cardiovascular system and in some pathologic conditions, including cardiovascular diseases and malignant neoplasms⁽⁴⁾.

The concentration of Egfl7 remains relatively stable throughout an organism's life, with measurable concentrations of the protein persisting in subsets of lung, heart, kidney, liver, and uterine vessels. Increased Egfl7 expression may be related to physiologic conditions (e.g. blood vessels in the pregnant uterus) as well as pathologic ones, including damage of arterial vessels, ischemic injury⁽⁵⁾, or solid cancer tumors⁽⁶⁾.

Egfl7 is involved in the process of angiogenesis. There are two mechanisms that contribute to the development of blood vessels: vasculogenesis, i.e. the formation of blood vessels *de novo* from progenitor cells, and angiogenesis, that is the formation of new blood vessels from pre-existing ones⁽⁷⁾.

Angiogenesis is a very ordered, carefully controlled, multi-staged process. The prerequisite for normal formation of functional blood vessels is the cooperation of endothelial cells of vascular walls and smooth muscles⁽⁸⁾. The relationship between these two cell types is controlled indirectly by growth factors, and directly by interactions on cell-to-cell and cell-to-extracellular matrix levels. Egfl7, secreted by endothelial cells, plays an important regulatory role in recruiting smooth muscle cells and endothelial cells for tubulogenesis, or the formation of a blood vessel and its lumen^(1,6,9). It promotes migration of endothelial cells as a stand-alone factor, or via complexes containing particles of extracellular matrix which it is closely associated with, and whose molecular composition affects the morphogenesis of blood vessels⁽¹⁰⁾. Egfl7 is crucial in angiogenesis in normal and pathologic conditions⁽¹¹⁾. Increased Egfl7 expression is present in the vessels of proliferating tissues, whereas decreased – in the majority of developed vessels supplying healthy, mature tissues⁽⁶⁾.

Egfl7 provides optimal microenvironment for normal migration of endothelial cells. The important role of Egfl7 in the process of angiogenesis was confirmed by a study examining the development of blood vessels in the tissue of mice with mutated *Egfl7* gene. It demonstrated that

w tkankach myszy ze zmutowanym genem *Egfl7*. Wykazano, że u takich osobników zasięg unaczynienia w poszczególnych tkankach był zmniejszony lub osiągany z opóźnieniem, a morfogeneza naczyń – nieprawidłowa⁽¹⁰⁾. Udział *Egfl7* w procesie kiełkowania naczyń krwionośnych przedstawiono schematycznie na ryc. 1⁽⁶⁾.

Egfl7 A NOWOTWORY

W tkankach kilku nowotworów złośliwych, takich jak rak jelita grubego, glejak wielopostaciowy, rak piersi i rak wątroby, odnotowano endogenną ekspresję *Egfl7* w komórkach raka – przy śladowym poziomie tego białka w endotelium nieprawidłowych naczyń rakowych⁽¹²⁾. Opisywany w badaniach naukowych związek *Egfl7* z cechami kliniczno-patologicznymi pacjentów oraz czasem przeżycia i czasem do wznowy nie jest jednoznaczny.

W przypadku raka jelita grubego dwie niezależne analizy wykazały, że ekspresja *Egfl7* ulega deregulacji. Wysoki poziom ekspresji transkryptów *Egfl7* był skorelowany z bardziej zaawansowanym stadium choroby i z obecnością przerzutów do węzłów chłonnych. Nie stwierdzono jednak związku z całkowitym przeżyciem pacjentów i czasem wolnym od progresji choroby⁽¹³⁾.

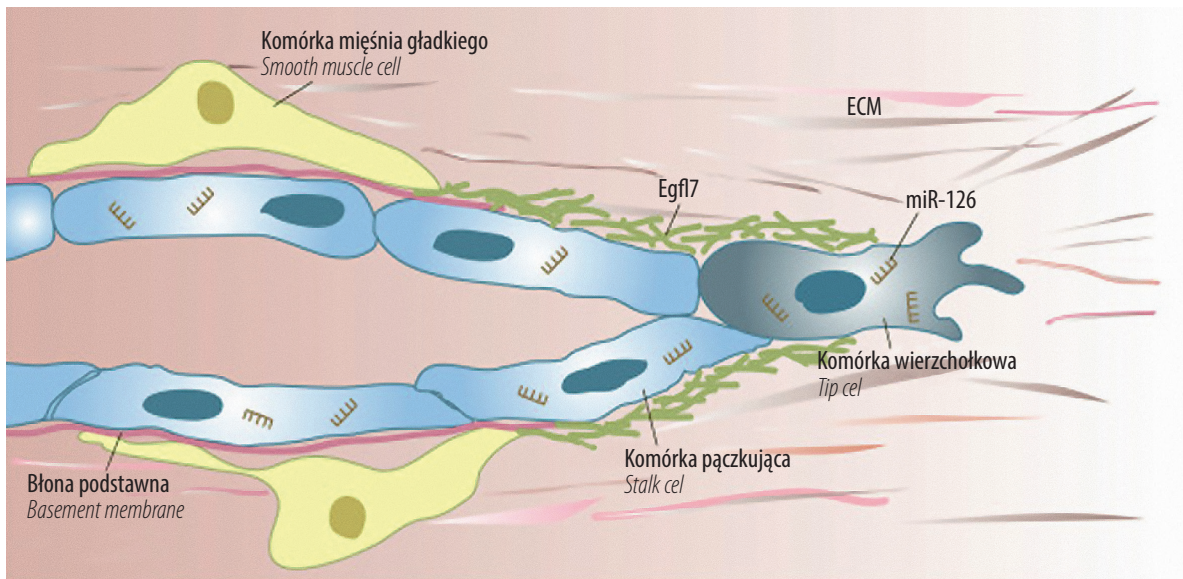
in such organisms the extent of vascularization in given tissues was decreased, or achieved later than normal, and vascular morphogenesis was defective⁽¹⁰⁾. The role of *Egfl7* in the process of vascular sprouting has been schematically presented in Fig. 1⁽⁶⁾.

Egfl7 AND NEOPLASMS

In tissues of several malignant solid tumors, such as colorectal cancer, glioblastoma, breast cancer, and liver cancer, cancer endogenous expression of *Egfl7* has been notified, with a trace level of the protein exhibited in the endothelium of the abnormal, cancer vessels⁽¹²⁾. The association of *Egfl7* with clinicopathological features of the disease, and patients' prognosis is not clear.

For colorectal cancer, two independent analyses have demonstrated *Egfl7* expression to be deregulated. The elevated level of *Egfl7* transcript was correlated with more advanced disease stage and the presence of lymph node metastases. However, no correlation with overall patient survival and progression-free survival was found⁽¹³⁾.

Egfl7 is expressed in cells of primary hepatocellular carcinoma, and high levels of this protein were associated with reduced patient survival time⁽¹⁴⁾.



Proces kiełkowania komórek śródbłonna zachodzi dzięki skoordynowanej aktywności komórek wierzchołkowych (*tip cells*) i komórek pączkujących (*stalk cells*). Komórki z wypustkami (*tip cells*) kiełkują w kierunku źródła sygnału (VEGF) i prowadzą kiełkowanie w środowisku macierzy pozakomórkowej. Komórki pączkujące, namnażając się, umożliwiają progresję procesu kanalizacji, tworzenia błony podstawnej i rekrutacji komórek mięśni gładkich. *Egfl7* znajduje się w środowisku macierzy pozakomórkowej (*extracellular matrix*, ECM), gdzie oddziałuje na komórki pączkujące; inne składniki ECM, takie jak miR-126 i miR-126* (oba kodowane w genie *Egfl7*), mają zdolność wiązania się z licznymi cząstkami mRNA w komórce i w ten sposób wpływają na proliferację oraz przebieg procesu kiełkowania w ramach angiogenezy.

The process of endothelial sprouting occurs due to the coordinated activity of tip and stalk cells.

Tip cells sprout towards a VEGF signal source in the extracellular matrix. Stalk cells, proliferating, facilitate the progression of canalization process, formation of the basement membrane, and recruitment of smooth muscle cells.

Egfl7 is found in extracellular matrix environment, where it affects stalk cells. Other extracellular matrix components, such as miR-126 and miR-126* (both encoded in *Egfl7* gene), have the ability to bind numerous mRNA particles within a cell, thus influencing the proliferation and the course of the sprouting process in angiogenesis.

Ryc. 1. Udział *Egfl7* w procesie kiełkowania śródbłonna naczyń krwionośnych⁽⁶⁾

Fig. 1. The role of *Egfl7* in the process of vascular endothelial cell sprouting⁽⁶⁾

Egfl7 ulega ekspresji w komórkach pierwotnego raka wątroby, a wysokie poziomy tego białka były związane ze skróceniem czasu przeżycia pacjentów⁽¹⁴⁾.

W grupie glejaków wysokie poziomy Egfl7 w tkance guza korelowały ze stopniem zróżnicowania nowotworu, indeksem Ki67 i gęstością naczyń mikrokrążenia, ale nie miały znaczenia prognostycznego⁽¹⁵⁾.

Podsumowując wymienione powyżej nieliczne badania, można stwierdzić, że zwiększona ekspresja Egfl7 – choć koreluje z wieloma niekorzystnymi czynnikami kliniczno-patologicznymi, takimi jak zaawansowanie choroby, przerzuty do węzłów chłonnych czy niski stopień zróżnicowania guza – nie wykazała negatywnego znaczenia prognostycznego z wyjątkiem małej grupy chorych z pierwotnym rakiem wątroby^(13–17).

Przeciwnostawne wyniki zawiera pojedyncza publikacja dotycząca raka piersi, w której odnotowano korelację endogennej ekspresji Egfl7 z wysokim stopniem zróżnicowania histopatologicznego nowotworu i lepszym rokowaniem pacjentów⁽¹⁸⁾. Co więcej, wykazano, że w rakach piersi ekspresja Egfl7 była wyższa w przypadku mniejszych zmian oraz w przypadku raka *in situ*, bez towarzyszącej inwazji podścieliska⁽¹⁸⁾. W rakach z wysoką ekspresją Egfl7 odnotowano mniejszą tendencję do przerzutowania do węzłów chłonnych. Ekspresja Egfl7 prawdopodobnie nie zapewnia przewagi wzrostu komórek raka piersi, które ją wytwarzają.

Potencjalne ochronne działanie Egfl7 w raku piersi wymaga oczywiście weryfikacji w niezależnych badaniach, podobnie jak negatywna korelacja tego biomarkera z czasem przeżycia chorych na raka wątrobowokomórkowego⁽¹⁴⁾.

Większość dotychczasowych obserwacji sugeruje rolę Egfl7 w progresji raka, ale bezpośrednia rola analizowanego czynnika w tym procesie nadal pozostaje niejasna. Jedynymi wspólnymi cechami odnotowanymi podczas wszystkich badań nad Egfl7 w tkance rakowej, niezależnie od jej typu, są nieoczekiwana obecność tego biomarkera w komórkach raka (rakowa endogenna deregulacja Egfl7) oraz słaba reprezentacja w komórkach śródbłonnka naczyń zębów.

Najaktualniejsze doniesienia z dziedziny nauk podstawowych sugerują, iż Egfl7 jest endogennym regulatorem aktywacji komórek śródbłonnka, który ulega ekspresji w komórkach nowotworowych w celu ochrony guza przed układem immunologicznym gospodarza⁽¹⁹⁾. Badanie *in vitro* wykazało, że w komórkach raka sutka i raka płuc u myszy Egfl7 hamuje ekspresję ICAM-1 i VCAM-1, co wpływa negatywnie na proces adhezji i migracji limfocytów przez ścianę naczynia krwionośnego. A zatem Egfl7 hipotetycznie może wpływać na ucieczkę raka spod nadzoru układu immunologicznego gospodarza przez hamowanie diapedezy w guzie nowotworowym⁽¹⁹⁾. Pośrednim wykładnikiem takiego działania może być negatywna korelacja między ekspresją Egfl7 w komórkach raka a liczbą limfocytów naciekających jego gniazda – *tumor-infiltrating lymphocytes* (TILs).

In the glioblastoma group, high Egfl7 levels in cancer tissue were correlated with the tumor's grade, Ki67 index, and intratumoral microvascular density, yet they were of no prognostic value⁽¹⁵⁾.

Summarizing the few available studies mentioned above, it may be concluded that increased Egfl7 expression, despite correlating with multiple adverse clinical and pathologic factors, such as disease advancement, metastases to lymph nodes, or high tumor grade, has not been demonstrated to be of negative prognostic value, except for the small group of patients suffering from primary hepatocellular carcinoma^(13–17).

Contradictory results are reported in one paper on breast cancer noting the correlation of endogenous Egfl7 expression with low grade of the tumor and a better prognosis for the patients⁽¹⁸⁾. Moreover, it has demonstrated Egfl7 expression in breast cancer to be higher for smaller lesions and *in situ* lesions without stromal response⁽¹⁸⁾. In cancers with elevated Egfl7 expression, smaller tendency for metastasizing to lymph nodes was noted. Presumably, Egfl7 expression does not provide breast cancer cells growth advantage.

The potential protective effect of Egfl7 in breast cancer certainly requires verification by independent studies, similarly to the biomarker's negative correlation with survival time in patients suffering from hepatocellular cancer⁽¹⁴⁾. The majority of existing studies suggest some role of Egfl7 in the progression of cancer, yet its direct impact remains unclear. The only common features noted in all studies regarding the presence of Egfl7 in cancer tissue regardless of its type include the unexpected presence of this biomarker in cancer cells (endogenous Egfl7 deregulation in cancer) and its poor representation in endothelial cells of stromal blood vessels.

The latest reports in the field of basic research seemingly suggest Egfl7 to be an endogenous regulator of activation of endothelial cells, expressed in neoplastic cells to protect the tumor against the host's immune response⁽¹⁹⁾. *In vitro* research has shown that in mice cells of breast and lung cancer Egfl7 inhibits ICAM-1 and VCAM-1 expression, thereby adversely influencing the process of adhesion and lymphocyte migration through vessel wall. Hence, Egfl7 may hypothetically contribute to the cancer's escape from the host's immunosurveillance by inhibiting diapedesis in the tumor⁽¹⁹⁾. Such mechanism's indirect exponent may be the negative correlation existing between Egfl7 expression in cancer cells and the number of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs).

Egfl7 AND GYNECOLOGIC CANCERS

The effect of Egfl7 on diapedesis in cancer may have huge therapeutic potential, particularly in gynecologic cancers. In ovarian, endometrial, and uterine cancer a strong correlation has been demonstrated to exist between patient survival time and the intensity of CD8+ cell infiltration

Egfl7 A NOWOTWORY GINEKOLOGICZNE

Oddziaływanie Egfl7 na diapedezę w raku może mieć ogromne znaczenie terapeutyczne zwłaszcza w odniesieniu do nowotworów ginekologicznych. W raku jajnika, endometrium i szyjki macicy wykazano silny związek między czasem przeżycia pacjentów a intensywnością nacieków z komórek CD8+ i wskaźnikami CD8+/FOXP3+, CD8+/CD4+. Wyjątek stanowił rak sromu, w którym TILs nie miały znaczenia prognostycznego⁽²⁰⁾.

Ekspresja Egfl7 w nowotworach ginekologicznych nie była dotychczas oceniana. Wydaje się zatem, iż przedstawienie aktualnego stanu wiedzy powinno być sygnałem do podjęcia badań nad tym obiecującym biomarkerem – zwłaszcza że prowadzone są już badania przedkliniczne i kliniczne, które zakładają możliwość antyangiogennej terapii przeciwnowotworowej przy użyciu przeciwciał anti-Egfl7⁽²¹⁾. Badania te są ukierunkowane na określenie wpływu terapii kombinowanej złożonej z przeciwciał anti-Egfl7 i bewacyzumabu na unaczynienie guza i jego wzrost⁽²¹⁾. Oczekuje się, że terapia anti-Egfl7 w połączeniu z terapią anti-VEGF umożliwi dodatkowe zahamowanie angiogenezy w przypadku większości typów raków.

Jeżeli jeszcze udałoby się wykazać negatywny wpływ endogennej ekspresji Egfl7 na diapedezę, terapia anti-Egfl7 byłaby drogą do zwiększenia potencjału cytotoxicznego komórek immunokompetentnych w tkance rakowej i wzmocnienia nadzoru immunologicznego nad chorobą.

Ocena gęstości naczyń w guzie i jej powiązania z Egfl7, a także badania nad molekułami adhezyjnymi ICAM i VCAM pozwolą w przyszłości sprawdzić, czy „endotelialna” funkcja Egfl7 dotyczy tkanki rakowej.

WNIOSKI

Czynnik podobny do czynnika wzrostu naskórka z domena 7 jest nowym, obiecującym celem terapeutycznym w onkologii. Występowanie Egfl7 w nowotworach ginekologicznych nie zostało dotychczas poznane. Podjęcie badań nad tym biomarkerem może utorować drogę do skuteczniejszych terapii antyangiogennych i/lub immunoterapii.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Piśmiennictwo / References

1. Soncin F, Mattot V, Lionneton F *et al.*: VE-statin, an endothelial repressor of smooth muscle cell migration. *EMBO J* 2003; 22: 5700–5711.
2. Schmidt MHH, Bicker F, Nikolic I *et al.*: Epidermal growth factor-like domain 7 (EGFL7) modulates Notch signalling and affects neural stem cell renewal. *Nat Cell Biol* 2009; 11: 873–880.

and CD8+/FOXP3+, CD8+/CD4+ indicators. Vulvar cancer is an exception, with TILs being of no prognostic value here⁽²⁰⁾.

Egfl7 expression in gynecologic cancers has not yet been examined. In the light of the current state of knowledge, research on this promising biomarker is required in this area, especially because of several preclinical and clinical trials currently in progress that raise hope of antiangiogenic cancer therapy utilizing anti-Egfl7 antibodies⁽²¹⁾. The trials in question are aimed at determining the effect of a therapy combining anti-Egfl7 antibodies and bevacizumab on the vascularity of the tumor and its growth⁽²¹⁾. It is expected that anti-Egfl7 therapy combined with VEGF-targeted therapy will allow to inhibit angiogenesis in most cancers. Additionally, if negative effect of endogenous Egfl7 expression on diapedesis were demonstrated, anti-Egfl7 therapy would be a way of increasing the cytolytic potential of immunocompetent cells in cancer tissue, thus improving immune control over the disease.

Assessment of a tumor's vascular density and its association with Egfl7 as well as studies on ICAMs and VCAMs will presumably help to determine whether the “endothelial” function of Egfl7 is relevant for cancer tissue.

CONCLUSIONS

Epidermal growth factor-like domain-containing protein 7 (Egfl7) is a new, promising target for therapy in oncology. The presence of Egfl7 in gynecologic cancers has not yet been investigated. Studies of this biomarker may pave the way for the development of more effective anti-angiogenic therapies and/or immunotherapy.

Conflict of interest

The authors do not claim any financial or personal links to other persons and organizations that could adversely influence the content of this publication or claim rights thereto

3. Fish JE, Santoro MM, Morton SU *et al.*: miR-126 regulates angiogenic signaling and vascular integrity. *Dev Cell* 2008; 15: 272–284.
4. van Solingen C, Seghers L, Bijkerk R *et al.*: Antagomir-mediated silencing of endothelial cell specific microRNA-126 impairs ischemia-induced angiogenesis. *J Cell Mol Med* 2009; 13: 1577–1585.
5. Campagnolo L, Leahy A, Chitnis S *et al.*: EGFL7 is a chemoattractant for endothelial cells and is up-regulated in angiogenesis and arterial injury. *Am J Pathol* 2005; 167: 275–284.
6. Parker LH, Schmidt M, Jin SW *et al.*: The endothelial-cell-derived secreted factor Egfl7 regulates vascular tube formation. *Nature* 2004; 428: 754–758.
7. Risau W: Mechanisms of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671–674.
8. Papetti M, Herman IM: Mechanisms of normal and tumor-derived angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol* 2002; 282: C947–C970.
9. Schmidt M, Paes K, De Mazière A *et al.*: EGFL7 regulates the collective migration of endothelial cells by restricting their spatial distribution. *Development* 2007; 134: 2913–2923.

10. Schmidt M, De Mazière A, Smyczek T *et al.*: The role of Egfl7 in vascular morphogenesis. *Novartis Found Symp* 2007; 283: 18–28; discussion 28–36, 238–241.
11. Fitch MJ, Campagnolo L, Kuhnert F *et al.*: *Egfl7*, a novel epidermal growth factor-domain gene expressed in endothelial cells. *Dev Dyn* 2004; 230: 316–324.
12. Pawłowski M: Immunohistochemiczna ocena ekspresji Egfl7 w tkance surowiczego raka jajnika. Rozprawa doktorska GUMed, Gdańsk 2015. Available from: <http://pbc.gda.pl/Content/49029/doktorat%20PAW%C5%81OWSKI%20Maciej.pdf>.
13. Díaz R, Silva J, García JM *et al.*: Deregulated expression of miR-106a predicts survival in human colon cancer patients. *Genes Chromosomes Cancer* 2008; 47: 794–802.
14. Wu F, Yang LY, Li YF *et al.*: Novel role for epidermal growth factor-like domain 7 in metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 2009; 50: 1839–1850.
15. Huang CH, Li XJ, Zhou YZ *et al.*: Expression and clinical significance of EGFL7 in malignant glioma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2010; 136: 1737–1743.
16. Fan C, Yang LY, Wu F *et al.*: The expression of Egfl7 in human normal tissues and epithelial tumors. *Int J Biol Markers* 2013; 28: 71–83.
17. Li JJ, Yang XM, Wang SH *et al.*: Prognostic role of epidermal growth factor-like domain 7 protein expression in laryngeal squamous cell carcinoma. *J Laryngol Otol* 2011; 125: 1152–1157.
18. Fader AN, Java J, Ueda S *et al.*; Gynecologic Oncology Group (GOG): Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 225–232.
19. Delfortrie S, Pinte S, Mattot V *et al.*: Egfl7 promotes tumor escape from immunity by repressing endothelial cell activation. *Cancer Res* 2011; 71: 7176–7186.
20. Sznurkowski JJ: Znaczenie prognostyczne komórek immuno-kompetentnych naciekających guzy nowotworowe w rakach narządu płciowego. *Curr Gynecol Oncol* 2012; 10: 150–156.
21. Nichol D, Stuhlmann H: EGFL7: a unique angiogenic signaling factor in vascular development and disease. *Blood* 2012; 119: 1345–1352.